

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



542544

(43) Date de la publication internationale  
19 août 2004 (19.08.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 2004/069090 A2

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> : A61F

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2004/000180

(22) Date de dépôt international :  
27 janvier 2004 (27.01.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
03/00853 27 janvier 2003 (27.01.2003) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : ABR  
INVENT [FR/FR]; Route de Four-Pujaut, F-30131 Pujaut  
(FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : ASIUS,  
Jérôme [FR/FR]; Le Mas Neuf-Les Campagnes, Route de  
Saint Aunès, F-34130 Mauguio (FR). ASIUS, Bénédicte  
[FR/FR]; Le Mas Neuf-Les Campagnes, Route de Saint  
Aunès, F-34130 Mauguio (FR).

(74) Mandataires : DORESSAMY, Clarisse etc.; Cabinet  
Plasseraud, 65/67 rue de la Victoire, F-75440 Paris Cedex  
09 (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de  
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,  
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,  
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,  
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,  
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,  
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de  
protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasién  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT,  
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,  
HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,  
SN, TD, TG).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US  
seulement

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée  
dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: CERAMIC-BASED INJECTABLE IMPLANTS WHICH ARE USED TO FILL WRINKLES, CUTANEOUS DEPRES-  
SIONS AND SCARS, AND PREPARATION METHOD THEREOF

(54) Titre : IMPLANTS INJECTABLES À BASE DE CERAMIQUE POUR LE COMBLEMENT DE RIDES, DEPRESSIONS  
CUTANÉES ET CICATRICES, ET LEUR PREPARATION

(57) Abstract: The invention relates to implants which are based on a biodegradable thixotropic compound having pseudoplastic  
properties and which can be injected subcutaneously or intradermally into the fibrous tissue. The inventive implant comprises mi-  
croparticles of at least one biocompatible ceramic compound which are suspended in a vector fluid containing at least one hyaluronic  
acid-based compound and at least one biodegradable thixotropic compound having pseudoplastic properties. The invention also re-  
lates to a kit for the extemporaneous use of such implants, the production of said implants and the use thereof in order to fill wrinkles  
and/or fine lines and/or cutaneous depressions and/or scars.

(57) Abrégé : L'invention a pour objet des implants qui sont un implant à base de composé thixotrope biodégradable ayant des  
propriétés pseudoplastiques et un implant injectable par voie sous-cutanée ou intradermique dans le tissu fibreux, comprenant des  
microparticules d'au moins un composé de céramique biocompatible en suspension dans au moins un fluide vecteur comportant  
au moins un composé à base d'acide hyaluronique et au moins un composé thixotrope biodégradable ayant des propriétés pseudo-  
plastiques. L'invention concerne aussi un kit de mise en oeuvre extemporanée de tels implants, la fabrication et l'utilisation de tels  
implants pour le comblement des rides et/ou ridules et/ou dépressions cutanées et/ou cicatrices.

WO 2004/069090 A2

IMPLANTS INJECTABLES À BASE DE CERAMIQUE POUR LE  
COMPLEMENT DE RIDES, DEPRESSIONS CUTANÉES ET CICATRICES,  
ET LEUR PREPARATION

5 L'invention concerne des implants injectables  
par voie sous-cutanée ou intradermique dans le tissu  
fibreux, destinés à être utilisés chez l'homme ou  
l'animal en chirurgie réparatrice ou plastique ou en  
dermatologie esthétique pour le comblement de rides,  
10 ridules, dépressions cutanées, et cicatrices, y compris  
le comblement de défauts cutanés secondaires à la prise  
d'un traitement pouvant entraîner une lipodystrophie se  
caractérisant le plus souvent par une lipoatrophie  
faciale.

15 Jusqu'à ce jour, un certain nombre de produits  
ont été utilisés. Chaque produit présente des avantages  
et des inconvénients.

• Les huiles de silicone interdites en injections  
étaient faciles à utiliser. Cependant, il a été constaté,  
20 après injection, la migration de gouttelettes de silicone  
dans les tissus situés en dessous du point d'injection,  
par simple gravité. La silicone mal utilisée ou utilisée  
en grande quantité a été la cause de siliconome, et même  
de réactions allergiques tardives. La silicone n'est pas  
25 biodégradable.

• La pâte de Téflon® est une suspension de  
microparticules de polytetrafluoréthylène (diamètre de  
10 à 100 µm,) dans de la glycérine. Ce produit, dans de  
nombreux cas, a provoqué des infections séreuses sévères  
30 et chroniques et a dû être retiré au bout de quelques  
mois des tissus dermiques et sous dermiques pour la  
plupart des patients. Il a été également prouvé que des

petites microparticules de polytetrafluoréthylène ont été retrouvées dans le foie.

• Les suspensions de collagène ont été très largement utilisées dans les dix dernières années. Très  
5 longtemps, le collagène est resté leader dans ces indications car il était quasiment le seul produit utilisé et bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché pour le traitement du vieillissement cutané. Il a  
10 été noté quelques cas de réactions allergiques chez environ 3% des patients. La résorption du collagène se situe en moyenne chez la plupart des patients entre 3 et 5 mois, ce qui nécessite plusieurs injections par an afin d'avoir une certaine efficacité. Il est enfin à noter que le collagène est d'origine bovine.

15 • Les prélèvements biologiques du patient lui-même. L'idée était certes intéressante, mais l'expérience clinique a montré l'échec de la réimplantation des cellules graisseuses qui sont absorbées et disparaissent en quelques semaines. Un autre système consistait à  
20 ajouter du plasma du patient dans une gélatine de collagène d'origines bovine et porcine. Les résultats sont encore plus décevants et le produit est d'origine animale.

• L'acide hyaluronique utilisé dans la plupart  
25 des formes pharmaceutiques ou dans la plupart des dispositifs médicaux se présente sous la forme d'un gel de hyaluronate de sodium. Il est très utilisé grâce à sa facilité d'injection et sa sécurité d'emploi, et il présente une bonne alternative de par sa biocompatibilité  
30 et son absence de toxicité. Ces gels de hyaluronate de sodium sont par ailleurs largement utilisés en chirurgie oculaire. Cependant, leur biorésorbabilité rapide

(variant typiquement entre 4 et 6 mois) peut décevoir certains utilisateurs dans le domaine du comblement des rides ou dépressions cutanées, car les injections doivent être répétées à intervalles proches et réguliers.

5           • Les bioplastiques sont des microparticules de silicone polymérisées (diamètre 70 à 140  $\mu$ ) dispersées dans de la polyvinylpyrrolidone. On a pu noter des réactions de rejet.

          • Les microsphères de polyméthylméthacrylate  
10 (PMMA) de diamètre 20 à 40  $\mu$  en suspension soit dans une solution de gélatine, soit dans une solution de collagène, soit dans une solution d'acide hyaluronique. Le PMMA n'est pas biodégradable, bien que largement utilisé dans le domaine de l'ophtalmologie sous forme  
15 d'implant intra-oculaire. Dans le domaine de la dermatologie esthétique, on ne dispose pas d'un recul suffisant pour savoir ce que cet implant donne après cinq ou six ans d'implantation intradermique. Par ailleurs, lorsque le vecteur est une solution de collagène (d'origine bovine),  
20 on a pu épertorier 3% de cas d'allergie.

          • Les microparticules d'acide poly-lactique (PLA) de forme polymorphe et de diamètre de 40 à 63  $\mu$ m en suspension dans de la carmellose sodique. Le produit commercialisé sous le nom de NEWFILL<sup>®</sup> représente un  
25 progrès intéressant dans la mesure où il permet une efficacité de traitement dans une durée assez longue en limitant les séances d'injection. Le polymère utilisé est un L PLA 100 (forme cristalline du PLA 100 % lévogyre) impliquant une cinétique de résorption extrêmement lente  
30 (au delà de 5 ans). On peut cependant redouter la persistance de cristaux de PLA dans les tissus pouvant, dans certains cas, entraîner à long terme des réactions

inflammatoires chroniques lors d'injections itératives. L'utilisation de CMC (dérivé cellulosique) peut d'une part être à l'origine de réactions allergiques, et d'autre part l'organisme ne possède pas de système enzymatique capables de dégrader la cellulose. De plus, une reconstitution extemporanée, une agitation énergique pour homogénéisation avant son utilisation, la mauvaise seringabilité du produit, limitent son utilisation et rebutent un grand nombre d'utilisateurs. On commence à répertorier des cas de granulomes à deux ans ainsi que des nodules kystiques nécessitant dans la plupart des cas une exérèse.

Le but de la présente invention est de remédier aux inconvénients des produits connus existants sur le marché, et en particulier l'utilisation de produits d'origine animale et plus particulièrement bovine, l'obligation d'injection régulières (tous les quelques mois), la manifestation de réactions allergiques, et la difficulté d'une injection simple à opérer.

Pour cela, un des modes de réalisation de l'invention fait appel à un composé thixotrope biodégradable ayant des propriétés pseudoplastiques utilisable dans un implant injectable selon l'invention qui permet de stabiliser la suspension et de faciliter notablement l'injection de tout matériau, biodégradable ou non, facilitant la fabrication dudit implant et la seringuabilité dudit implant au travers d'aiguilles fines, typiquement de gauge 25 à 30, préférables pour une utilisation dermatologique et/ou esthétique.

Un autre des modes de réalisation de l'invention fait appel à un composé de céramique résorbable choisi pour son innocuité et déjà utilisé

largement dans le domaine médical, plus particulièrement dans le domaine des implants de tissus osseux.

On connaît déjà la famille de brevets et/ou demandes de brevet dont le brevet EP-B1-0.627.899, qui  
5 décrit une composition d'implant injectable comprenant une matrice céramique biocompatible présente dans un support fluide pharmaceutiquement acceptable choisi dans le groupe consistant en un milieu aqueux tamponné, des polymères organiques biocompatibles qui se dissiperont à  
10 partir d'un site d'injection dans un tissu, et leurs mélanges, dans laquelle la matrice céramique comprend des particules ayant une distribution des dimensions comprise dans l'intervalle de 50  $\mu\text{m}$  à 250  $\mu\text{m}$ . L'implant dudit brevet vise à combler les cavités fibreuses,  
15 principalement à proximité de tissu osseux ou de tissu dur. S'il est mentionné que l'implant décrit peut être injecté dans des tissus mous, avec des aiguilles de gauge supérieure à 20, de préférence supérieure à 22, il est par contre (et contradictoirement) aussi indiqué que de  
20 préférence, cette injection qui doit aider la croissance de tissus doit se faire avec une aiguille de gauge de 20 ou moins, et auprès d'os ou de cartilage dans le but d'une réparation nasale ou d'une réparation de sphincter. D'autre part, il est bien spécifié que la taille des  
25 céramiques, de 50  $\mu\text{m}$  à 250  $\mu\text{m}$ , de préférence de 100  $\mu\text{m}$  à 200  $\mu\text{m}$ , doit permettre l'injection par des aiguilles fines. Au dessous d'une taille de 50  $\mu\text{m}$ , il est indiqué que les particules de céramique auront l'inconvénient d'être soumises à un phagocytage trop important. Au  
30 dessus de 200  $\mu\text{m}$ , il est indiqué que les particules seront trop difficilement injectables. Dans l'exemple de réalisation, les implants injectés, et analysés,

comprennent de l'hydroxyapatite (HA) mélangée à du collagène. Ils présentent tous un début de calcification. Aucun exemple ne comprend de la céramique seule. En effet il est bien précisé dans le préambule du brevet que le  
5 collagène agit pour les comblements sous la surface de la peau, tandis que les particules de céramique sont destinées aux réparations à proximité des os et des cartilages. Or la présence de collagène n'est pas souhaitée, ainsi qu'il a été explicité plus haut.

10 On connaît aussi les documents de HUBBARD WILLIAM G tel que WO-A-93/15.721 et de BIOFORM INC tels que WO-A-01/12.247 et EP-A-1.080.698. Ils décrivent des matériaux biocompatibles et permanents, c'est-à-dire non résorbables, comprenant une matrice de particules  
15 céramique, pour l'augmentation de volume de partie molle (ou « soft tissue » en anglais). Lesdites particules sont substantiellement sphériques et ont une taille contrôlée, généralement de 35 à 150 $\mu$ m, mais il est aussi possible que cette taille soit de moins de 35 $\mu$ m, de préférence de  
20 10 à 30 $\mu$ m. Dans WO-A-93/15.721 et WO-A-01/12.247, un matériau céramique préféré est l'hydroxyapatite ou HAP, mais du phosphate tri calcium peut aussi être utilisé. Le véhicule de ces particules est un matériau lubrifiant, biocompatible et résorbable qui comprend un  
25 polysaccharide. Dans WO-A-93/15.721, parmi les polysaccharides possibles sont cités le carboxy méthyl cellulose (CMC) de sodium et la glycérine, leur combinaison étant particulièrement préférée. Dans WO-A-01/12.247, parmi les polysaccharides possibles sont cités  
30 l'acide hyaluronique, mais surtout le carboxy méthyl cellulose (CMC) de sodium et la glycérine, leur combinaison étant particulièrement préférée. La

différence essentielle de ces implants avec ceux de la présente invention réside dans le caractère permanent des implants selon cet art antérieur.

Les implants injectables selon l'invention  
5 pallient les inconvénients de l'art antérieur. Ils permettent en particulier de combler les rides, ridules, citatrices et/ou dépressions cutanées par un produit simple et efficace, à biorésorbabilité pratiquement totale.

10 L'invention concerne en premier lieu un procédé d'utilisation dans un implant injectable par voie sous-cutanée ou intradermique dans le tissu fibreux d'au moins un composé thixotrope biodégradable ayant des propriétés pseudoplastiques, de préférence d'au moins un composé  
15 thixotrope biorésorbable ayant des propriétés pseudoplastiques, de façon encore plus préférée d'au moins un composé thixotrope ayant des propriétés pseudoplastiques à base de gomme de xanthane.

Un tel composé thixotrope biodégradable ayant des  
20 propriétés pseudoplastiques utilisable dans un implant injectable selon l'invention permet de stabiliser la suspension et de faciliter notablement l'injection de tout matériau, biodégradable ou non, facilitant la fabrication dudit implant et la seringuabilité dudit  
25 implant au travers d'aiguilles fines, typiquement de gauge 25 à 30, préférables pour une utilisation dermatologique et/ou esthétique.

L'invention concerne aussi, en second lieu, un implant injectable par voie sous-cutanée ou intradermique  
30 dans le tissu fibreux comprenant au moins un composé thixotrope biodégradable ayant des propriétés pseudoplastiques, de préférence d'au moins un composé



thixotrope biorésorbable ayant des propriétés pseudoplastiques, de façon encore plus préférée d'au moins un composé thixotrope ayant des propriétés pseudoplastiques à base de gomme de xanthane.

- 5 L'invention concerne en particulier un mode de réalisation dudit implant, qui est un implant injectable par voie sous-cutanée ou intradermique dans le tissu fibreux, comprenant des microparticules d'au moins un composé de céramique biocompatible en suspension dans au
- 10 moins un fluide vecteur, ledit implant étant caractérisé en ce que lesdites microparticules sont biodégradables, de préférence biorésorbables, et ont une taille de 10 à 80  $\mu\text{m}$ , de préférence de 10 à 50  $\mu\text{m}$ , de façon plus préférée de 10 à 45  $\mu\text{m}$  et de façon encore plus préférée
- 15 de 15 à 40  $\mu\text{m}$ , ledit composé de céramique comprenant au moins un élément choisi dans le groupe formé par le phosphate tricalcique ( $\beta\text{TCP}$ ) et les produits biphasés (BPC) qui comprennent de l'HAP et du  $\beta\text{TCP}$  en proportion variable, de préférence ledit élément étant du  $\beta\text{TCP}$ , et
- 20 en ce que ledit fluide vecteur comprend au moins un composé à base d'acide hyaluronique et au moins un composé thixotrope biodégradable ayant des propriétés pseudoplastiques, de préférence d'au moins un composé thixotrope biorésorbable ayant des propriétés
- 25 pseudoplastiques, de façon encore plus préférée d'au moins un composé thixotrope ayant des propriétés pseudoplastiques à base de gomme de xanthane.

Par implant, on entend selon l'invention aussi bien une composition destinée à être implantée qu'une

30 composition qui a été implantée dans le corps humain ou animal. Par fluide vecteur, on entend selon l'invention un composé qui véhicule le composé de céramique, et qui

est sous forme fluide. Le terme fluide comprend ici aussi un gel par exemple viscoélastique. On entend par gel selon l'invention une structure physique tridimensionnelle ayant des propriétés viscosifiantes, rhéologiques et thixotropiques. Un tel gel comprend donc la présence d'au moins un composé thixotrope ayant des propriétés pseudoplastiques. Par tissu fibreux, on entend selon l'invention un espace sous-cutané de nature essentiellement fibreuse, et apte à être rempli par des fibres. Par sous-cutanée on entend selon l'invention hypodermique, donc sous le derme. Par intradermique on entend selon l'invention dans l'épaisseur du derme. Par en suspension, on entend selon l'invention l'état d'une poudre dispersée dans un fluide et non soluble dans ledit fluide.

Par biodégradation ou dégradation, on entend selon l'invention altération dans un environnement biologique d'un matériau résultant d'une activité cellulaire, enzymatique, bactérienne, virale. La biodégradation correspond à la perte des propriétés physiques. Par biorésorption ou résorption, on entend selon l'invention une biodégradation qui aboutit à la disparition complète du matériau, les produits de dégradation étant généralement éliminés par voie rénale ou métabolisés.

L'implant selon l'invention, que ce soit dans son mode de réalisation préféré ou non, comprend au moins un composé thixotrope biodégradable ayant des propriétés pseudoplastiques, de préférence d'au moins un composé thixotrope biorésorbable ayant des propriétés pseudoplastiques, de façon encore plus préférée d'au moins un composé thixotrope ayant des propriétés

pseudoplastiques à base de gomme de xanthane. Par exemple un tel composé est du xanthural 180® de la société CPKELCO Inc.

Dans le mode de réalisation préféré de l'implant  
5 selon l'invention, les microparticules de composé de  
céramique sont généralement résorbables (ou pratiquement  
résorbables), une fois l'implantation effectuée dans le  
tissu fibreux, dans un délai de 2 à 36 mois, de  
préférence de 3 à 24 mois, et de façon encore plus  
10 préférée de 4 à 18 mois. On parle alors de céramique  
résorbable. Bien entendu le fluide vecteur est choisi tel  
qu'il soit lui-même biodégradable et de préférence  
biorésorbable, et aussi compatible avec les propriétés de  
résorbabilité du composé de céramique. Dans tous les cas  
15 on veillera généralement, selon l'invention, à éviter les  
vecteurs d'origine animale tel que le collagène bovin.

La taille des microparticules est une taille  
moyenne, mesurée par tamisage (typiquement par une  
méthode par aspiration et vibration à l'aide de tamis  
20 normalisé selon l'AFNOR) ou par granulométrie laser. Les  
pourcentages d'erreurs sont approximativement et  
généralement de l'ordre d'environ 10% par tamisage et  
d'environ 2% par granulométrie laser. De préférence, les  
microparticules ont généralement une taille comprise  
25 entre 10 et 80  $\mu\text{m}$ , de façon préférée de 10 à 50  $\mu\text{m}$ . De  
façon encore plus préférée, les microparticules ont une  
taille de 10 à 45  $\mu\text{m}$ , de préférence de 15 à 40  $\mu\text{m}$ .

Toute forme de microparticules entre dans le  
cadre de la présente invention. Selon une variante,  
30 les microparticules peuvent être sensiblement des  
microsphères.

Selon l'invention, on entend par microparticules des microparticules enrobées ou non par un excipient biocompatible et connu de l'homme du métier.

Ainsi, selon l'invention, les microparticules de  
5 céramique résorbables sont une matière ni organique ni  
métallique ayant généralement subi un traitement de  
cuisson en température et en pression (frittage). La  
structure générale des céramiques est biphasique : phase  
vitreuse (matrice), et phase cristalline (aiguilles  
10 cristallisées). Les céramiques traditionnelles sont  
généralement des produits de terre cuite, porcelaines,  
faïences, verres etc. Les céramiques nouvelles, elles,  
plus intéressantes dans le cadre de l'invention, ont en  
commun des propriétés intéressantes telles que haute  
15 résistance à la corrosion, qualités mécaniques pour les  
céramiques denses, et propriétés électriques, ioniques  
pour leur usage industriel. Il existe différentes  
familles de céramiques en fonction de leur composition,  
dont les phosphates de calcium qui sont des céramiques  
20 bioactives.

L'implantation de l'implant injectable dans  
l'organisme a essentiellement pour but de faire  
apparaître un tissu de nouvelles fibres de collagène,  
apparition généralement qualifiée de néo-collagénèse,  
25 responsable du comblement de la ridule ou de la  
dépression cutanée. La démarche suivie est de faire  
démarrer le mécanisme, c'est-à-dire la synthèse de  
nouvelles fibres de collagène, mais sans pour autant que  
l'implant subsiste trop longtemps dans l'organisme. En  
30 effet, tout corps étranger implanté induit une réaction  
inflammatoire à corps étranger non spécifique qui dans  
cette indication est recherchée à moyen terme. Le choix

d'un composé de céramique présentant une durée de résorbabilité telle que définie ci-dessus permet avantageusement d'allier le maximum d'efficacité avec un minimum de risques.

5           En effet, aucun implant non résorbable ne paraît généralement souhaitable. Ainsi, avantageusement selon l'invention, le composé de céramique qui constitue une phase minérale se dégrade ou se solubilise pratiquement totalement après injection sous-cutanée ou intradermique  
10       puis est pratiquement totalement éliminé de l'organisme par les processus naturels.

          En outre, l'implant selon l'invention allie avantageusement la commodité d'emploi, la seringabilité du produit, la résorbabilité en un temps contrôlé du  
15       vecteur comme du composé de céramique, l'absence d'allergénicité du produit (par absence de composé d'origine animale), qui rend tout test préalable inutile.

          Selon l'invention, le composé de céramique comporte généralement une surface spécifique de 0,5 m<sup>2</sup>/g  
20       à 100 m<sup>2</sup>/g, de préférence de 2 m<sup>2</sup>/g à 27 m<sup>2</sup>/g. La surface spécifique est généralement mesurée par la méthode BET.

          L'invention concerne aussi un implant injectable tel que les microparticules sont présentes dans le fluide vecteur dans une proportion poids/ volume strictement  
25       supérieure à 0% et inférieure à 15%, de préférence de 2 à 12%.

          Selon l'invention, le composé de céramique comprend généralement au moins un élément choisi dans le groupe formé par le phosphate tricalcique ( $\beta$ TCP) et les  
30       produits biphasés (BPC) qui comprennent de l'hydroxyapatite (HAP) et du  $\beta$ TCP en proportion variable, de préférence ledit élément étant du  $\beta$ TCP, à condition

que lesdites microparticules soient biodégradables, de préférence biorésorbables. Ainsi, des microparticules de HAP sont exclues selon l'invention.

L'hydroxyapatite (HAP), de formule générale  
5  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  est le plus proche des cristaux d'apatite biologique. Le rapport atomique Ca/P (1,67) est généralement inférieur à celui de l'os. Le phosphate tricalcique ( $\beta$  PTC) est de formule  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ . Le rapport Ca/P est généralement de 1,5. Les produits biphasés (BPC)  
10 associent dans un rapport variable de l'HAP et du  $\beta$ PTC. Il est à noter que la préparation de ces produits fait généralement intervenir de nombreuses variables qui conditionnent leur comportement biologique : composition élémentaire, nature des phases minérales, micro et  
15 macroporosité, présence d'impuretés.

Dans ce mode de réalisation particulièrement préféré selon l'invention, le composé de céramique selon l'invention est bioactif, et a donc des échanges chimiques avec les tissus vivants. Par bioactivité, on  
20 entend selon l'invention une propriété permettant des réactions chimiques spécifiques, à l'interface implant-tissu récepteur. Elle dépend directement des propriétés chimiques et physico-chimiques du matériau, et s'oppose à la bioinertie (propriété de matériaux biocompatibles mais  
25 inertes). Après implantation par injection, le composé est généralement le siège d'une dissolution extracellulaire et d'une dégradation d'origine cellulaire, dépendant de la structure chimique ( $\beta$ TCP, BCP) physique (pores du matériau), et de l'environnement  
30 du matériau. Les fluides biologiques, dont le fluide vecteur, occupant les micropores du composé de céramique s'enrichissent en calcium. La dégradation qui est de

préférence une résorption de l'implant selon l'invention ne doit généralement pas être trop rapide pour permettre une réaction inflammatoire à corps étranger non spécifique responsable de la synthèse de nouvelles fibres de collagène. L'HAP est très peu soluble et son taux de  
5 dégradation est généralement très bas in vivo, mais varie en fonction du pH. Le  $\beta$ TCP est beaucoup plus soluble et présente généralement une dégradation in vivo importante. Les produits biphasés ont des propriétés qui varient en  
10 fonction de rapport entre HAP et  $\beta$ TCP. Le résultat de l'implantation dépend donc le plus souvent de la cinétique de colonisation et de résorption, qui est généralement conditionnée par les caractères chimiques et physico-chimiques de l'implant injectable selon  
15 l'invention ; avantageusement, ces critères sont contrôlés grâce à la nature de l'implant selon l'invention.

Par exemple les microparticules de céramique sont des particules de BIOSORB® de la société, vendus comme  
20 particules de  $\beta$ TCP par la société SBM.

Le fluide vecteur présente généralement une résorbabilité limitée, typiquement d'environ un à environ quatre mois.

De préférence, le fluide vecteur de l'implant est  
25 un gel biocompatible, de préférence biorésorbable.

Dans un mode de réalisation préféré de l'invention, le fluide vecteur est tel que le composé à base d'acide hyaluronique comprend en majeure partie de l'acide hyaluronique. Par à base de, on entend selon  
30 l'invention qu'au moins la majeure partie dudit composé est de l'acide hyaluronique, réticulé ou non, ou un de ses sels ou un de ses dérivés polysaccharidiques.

Dans un mode de réalisation préféré de l'invention, ledit composé à base d'acide hyaluronique comprend de l'acide hyaluronique de masse moléculaire supérieure à un million de daltons, de préférence de un  
5 million à cinq millions de daltons.

Le fluide vecteur peut aussi comprendre en outre au moins un élément choisi dans le groupe formé par les dérivés cellulosiques tels que CMC (Carboxy Méthyl Cellulose), HPMC (Hydroxy Propyl Méthyl Cellulose), HPC  
10 (Hydroxy Propyl Cellulose) et les autres glycosaminoglycanes que l'acide hyaluronique.

L'implant selon l'invention se présente sous la forme de microparticules, éventuellement sous forme de microsphères, en suspension dans un fluide vecteur  
15 véhiculant lesdites microparticules. Ces microparticules doivent avoir un diamètre supérieur à 10  $\mu\text{m}$ , afin d'éviter une phagocytose rapide ou immédiate par les macrophages. Elles doivent avoir un diamètre inférieur à 45  $\mu\text{m}$ , de façon à pouvoir être injectées par une aiguille  
20 très fine (typiquement de gauge 25 à gauge 30). Avantageusement et selon l'invention, le fluide vecteur est choisi pour présenter une viscosité intrinsèque suffisante pour être injecté à travers une aiguille de gauge 25 à 30, par exemple de 1500 à 4000  $\text{m}^3/\text{kg}$  à 25°C,  
25 et pour maintenir de façon homogène la phase minérale qu'est le composé de céramique en suspension dans la phase fluide qu'est le fluide vecteur.

Le composé de céramique selon l'invention peut être préparé selon tout procédé connu de l'homme du  
30 métier. Deux types de procédés peuvent être distingués, selon que le composé de céramique est d'origine synthétique ou naturelle (biologique). La préparation du



premier type de procédé, pour le composé de céramique d'origine synthétique, est telle que décrite ci-après. Les produits de base sont préparés par synthèse chimique et se présentent sous forme de poudre. La mise en forme  
5 pour l'utilisation en injection sous-cutanée ou intradermique (porosité et forme) nécessite différentes opérations après calcination, à température généralement inférieure à 900°C. Ainsi, la poudre peut être compactée sous pression puis chauffée, à température généralement  
10 de 1100 à 1500°C, ce qui produit au moins partiellement un frittage des constituants de la poudre. Il y a alors fusion desdits constituants, puis agglomération de microcristaux qui se forment au refroidissement et restent soudés. Les interstices entre ces microcristaux  
15 déterminent une microporosité, c'est-à-dire une taille de microparticules au moins partiellement de taille généralement inférieure à 5  $\mu\text{m}$ . La microporosité dépend à la fois de la pression et de la température. L'addition à la poudre par exemple de billes de naphthalène peut  
20 avantageusement créer une macroporosité, c'est-à-dire une taille de microparticules au moins partiellement supérieure généralement à 100  $\mu\text{m}$ . Le diamètre des macropores est déterminé par le diamètre desdites billes, qui se sublime à haute température.

25 En ce qui concerne la préparation du second type de procédé, pour le composé de céramique d'origine naturelle, elle est généralement telle que explicité ci-dessus pour le premier type de préparation, c'est-à-dire selon un traitement thermique identique, mais à partir de  
30 structures biologiques le plus souvent phospho-calciques poreuses pré-existantes (corail, os). Ledit traitement

thermique détruit les éléments organiques et provoque une céramisation de la trame phospho-calcique.

La caractérisation physico-chimique du composé de céramique selon l'invention est généralement telle que connue de l'homme du métier. Elle peut être effectuée par analyse élémentaire, par exemple par dosage (du calcium (Ca), du phosphore (P), et du ou des éléments traces,), par recherche du ou des éléments lourds éventuellement présents (pollution) et/ou par détermination du rapport Ca/P. Elle peut être aussi effectuée, en complément ou non de l'analyse élémentaire, par diffraction aux rayons X par exemple par détermination des phases minérales (HAP,  $\beta$ TCP),

Par détermination de la cristallinité (taille, forme des cristaux), et/ou par recherche de défauts cristallins. Elle peut être aussi effectuée, en complément ou non de l'analyse élémentaire et/ou de la diffraction aux rayons X, par spectrométrie infra-rouge, par exemple par détermination de groupes fonctionnels (carbonates, présence d'eau, composants organiques, substitutions ioniques...), par détermination de structure (détermination des états de surfaces, de la micro et macroporosité).

L'invention concerne aussi un procédé de préparation d'un implant injectable selon l'invention, comprenant les étapes suivantes :

- on prépare dans une étape préalable un composé de céramique biocompatible sous forme de microparticules telles que définies précédemment,
- on prépare dans une autre étape, indépendamment de l'étape préalable précédente, une solution d'un fluide vecteur comportant au moins un composé à base d'acide

hyaluronique et au moins un composé thixotrope biodégradable ayant des propriétés pseudoplastiques,

- on introduit ensuite le composé de céramique de l'étape préalable dans le fluide vecteur de l'autre  
5 étape, dans une étape finale, de manière à obtenir une suspension essentiellement homogène, typiquement par utilisation d'un moyen d'homogénéisation de type mélangeur.

Par solution d'un fluide vecteur on entend selon  
10 l'invention un mélange d'un fluide vecteur éventuellement dans un solvant, de préférence aqueux.

L'implant injectable selon l'invention peut se présenter sous la forme d'une seringue pré-remplie prête à l'emploi, d'un flacon pré-rempli prêt à l'emploi, ou  
15 d'un lyophilisat à reconstituer extemporanément.

L'invention concerne aussi un kit de mise en œuvre extemporanée d'un implant selon l'invention tel qu'il comprend au moins un composé de céramique biocompatible et au moins un fluide vecteur.

20 Le kit selon l'invention comprend généralement dans une première partie le composé de céramique et dans une seconde partie le vecteur, et permet ainsi lors de son utilisation la reconstitution de l'implant injectable selon l'invention.

25 L'invention concerne l'utilisation d'un implant injectable selon l'invention pour le comblement des rides et/ou ridules et/ou dépressions cutanées et/ou cicatrices, comprenant l'injection sous-cutanée d'un tel implant. Cela s'applique aussi bien au corps humain qu'au  
30 corps animal. Une telle utilisation se situe donc principalement dans le domaine de la chirurgie

réparatrice ou plastique, ou dans le domaine de la dermatologie esthétique.

### Exemples

- 5 Les différents composés exemplifiés entrant dans la formulation de nos produits sont les suivants :

$\beta$ TCP

Hyaluronate de sodium

Xanthane

- 10 Ils ont été choisis pour leur caractère résorbables, leurs propriétés viscosifiantes et stabilisantes dans les suspensions.

Exemples de formulations :

15

$\beta$ TCP	10% (P/V)	$\beta$ TCP	7% (P/V)
Hyaluronate de sodium	2%	Hyaluronate de sodium	2,2%
Xanthane	0,5%	Xanthane	0,5%

20

$\beta$ TCP	10% (P/V)	$\beta$ TCP	7% (P/V)
Hyaluronate de sodium	2,2%	Hyaluronate de sodium	2,2%
Xanthane	0,6%	Xanthane	0,6%

25

$\beta$ TCP	10% (P/V)	$\beta$ TCP	7% (P/V)
Hyaluronate de sodium	1,8%	Hyaluronate de sodium	1,8%
Xanthane	1%	Xanthane	1%

30

$\beta$ TCP	10% (P/V)	$\beta$ TCP	7% (P/V)
Hyaluronate de sodium	1,6%	Hyaluronate de sodium	1,6%
Xanthane	0,8%	Xanthane	0,8%

Les microparticules de céramique qui ont été utilisée dans ces exemples sont des particules de

BIOSORB® de la société, vendus comme particules de  $\beta$ TCP par la société SBM.

Elles sont parfaitement tolérées et donc biocompatibles.

5 Les études de cytotoxicité, de sensibilisation, d'irritation et d'implantation chez l'animal selon la norme ISO 10993 démontrent une excellente tolérance des formulations exemplifiées selon l'invention. Une étude de toxicité aiguë en injection intrapéritonéale a démontré  
10 que la dose létale chez la souris est supérieure à 10ml/Kg, le produit testé ( $\beta$ TCP en suspension dans un gel d'acide hyaluronique et de xantane) ne présente pas de toxicité et satisfait au test conformément à la norme ISO 10993.

15 Par opposition aux céramiques bio-inertes (alumine, zircone), le  $\beta$ TCP est une céramique bioactive, et a donc des échanges chimiques avec les tissus vivants.

Par opposition à l'hydroxyapatite (HAP), le  $\beta$ TCP est beaucoup plus soluble et présente une dégradation in  
20 vivo importante.

La résorption de l'implant selon l'invention ne doit pas être trop rapide pour permettre une colonisation des microparticules par les macrophages. Alors démarre une réaction inflammatoire à corps étranger non  
25 spécifique qui aboutit à une encapsulation par du tissu fibreux.

Le résultat clinique dépend donc de la cinétique de colonisation et de résorption, qui est conditionnée par les caractères chimiques et physico-chimiques de  
30 l'implant; ces critères doivent généralement être parfaitement contrôlés.

Le  $\beta$ TCP n'a pas encore été évalué dans le comblement des rides (injection intradermique). Cependant, de nombreuses applications dans les tissus mous (parodontie, régénération tissulaire guidée) et dans  
5 les tissus osseux ont mis en évidence la bonne tolérance du  $\beta$ TCP, tant chez l'animal que chez l'homme. Des formulations d'application topique ont été testées chez le rat. Celle-ci n'a pas mis en évidence de phénomène d'irritation, de sensibilisation.

10 Après implantation, le matériau est le siège d'une dissolution extracellulaire et d'une dégradation d'origine cellulaire.

Une étude d'implantation chez le rat a été menée pendant 3 mois pour évaluer les effets des formulations  
15 selon l'invention en injection intradermique. Celles-ci ont montré la parfaite innocuité du produit au cours et au décours de l'injection (aucune douleur, aucune irritation). Une étude histologique a démontré après implantation sous cutanée après un recul de 3 mois,  
20 aucune lésion macroscopique quelque soit les concentrations en  $\beta$ TCP utilisées.

Des réactions inflammatoires à corps étranger non spécifiques sont observées en accord avec les données de la littérature. De plus celles-ci, localisées uniquement  
25 au contact du matériau, démontrent la parfaite tolérance du produit testé. Aucune abcédation ou nécrose tissulaire n'a été observée autour de ces implants.

• A un mois, on observe une capsule tissulaire conjonctive, vascularisée entourant l'implant. Cette  
30 capsule est constituée principalement de cellules conjonctives, macrophages, lymphocytes, cellules géantes à corps étranger et de mastocytes.

- A 3 mois, on note une nette diminution de la densité cellulaire de la capsule conjonctive, ainsi que son épaisseur traduisant une diminution de l'intensité de la réaction inflammatoire au fur et à mesure que l'implant se dégrade (environ 50% à 3 mois ce qui prouve que le produit aura totalement disparu entre 8 et 16 mois selon les modèles de dégradation connus). Seul le nombre de mastocytes reste inchangé. Par contre, on remarque une augmentation du dépôt de fibres de collagène.

10 Rationnel de développement

- Les différentes formules ont été évaluée avec et sans xanthane puis ont été soumises à des cycles d'autoclavage (121°C 20') afin d'évaluer l'influence du xanthane sur la stabilisation de suspension. Une partie de ces préparations ont été formulées à partir d'eau pour préparations injectables, d'autres à partir de solution de chlorure de sodium à 0,9% afin de mesurer l'incidence d'une solution saline sur la viscosité des gels préparés après un cycle de stérilisation par la vapeur. Ces études ont permis de révéler le très bon pouvoir de suspension du xanthane ainsi qu'une meilleure résistance à la chaleur en présence d'une solution saline concentrée à 0,9%. Les documents de données de stabilité actuelle ou pré stabilité confirment une stabilité des suspensions autoclavées préparées avec 0,5% et 0,6% de xanthane dans un gel d'acide hyaluronique à 2%.

- Le xanthane s'oppose à la sédimentation des dispersions en raison de son seuil d'écoulement (ou contrainte de cisaillement) très élevé. Cette caractéristique, et la viscosité induite sont bien supérieures à celles des gommes végétales (guar, caroube), des celluloses greffées, ou des alginates.

La propriété fondamentale du xanthane est son action de contrôle de la rhéologie des systèmes aqueux et son effet stabilisant des systèmes multiphasiques aqueux, qu'il s'agisse de stabiliser un liquide (émulsions), un  
5 solide (suspensions), ou un gaz (mousses).

Le comportement rhéologique du xanthane a par ailleurs comme caractéristique une pseudo plasticité élevée, soit un comportement visqueux réversible au cisaillement, supérieure à celle des polysaccharides  
10 comme l'acide hyaluronique cité ci-dessus.

Il présente une résistance à l'hydrolyse enzymatique y compris des galactomannanases, amylases, cellulases, pectinases, protéases...

Toutes ces caractéristiques font du Xanthane un  
15 adjuvant de choix pour les formulations injectables à visée esthétique et dermatologique.

Nous revendiquons l'utilisation du Xanthane pour les préparations injectables à visée esthétique et dermatologique et plus généralement comme agent de  
20 formulation dans les préparations injectables dans le domaine de la médecine humaine et animale.



## REVENDECATIONS

1. Procédé d'utilisation dans un implant injectable par voie sous-cutanée ou intradermique dans le tissu fibreux d'au moins un composé thixotrope biodégradable ayant des propriétés pseudoplastiques, de préférence d'au moins un composé thixotrope biorésorbable ayant des propriétés pseudoplastiques, de façon encore plus préférée d'au moins un composé thixotrope ayant des propriétés pseudoplastiques à base de gomme de xanthane.

2. Implant injectable par voie sous-cutanée ou intradermique dans le tissu fibreux comprenant au moins un composé thixotrope biodégradable ayant des propriétés pseudoplastiques, de préférence d'au moins un composé thixotrope biorésorbable ayant des propriétés pseudoplastiques, de façon encore plus préférée d'au moins un composé thixotrope ayant des propriétés pseudoplastiques à base de gomme de xanthane.

3. Implant injectable par voie sous-cutanée ou intradermique dans le tissu fibreux, comprenant des microparticules d'au moins un composé de céramique biocompatible en suspension dans au moins un fluide vecteur, ledit implant étant caractérisé en ce que lesdites microparticules sont biodégradables et ont une taille de 10 à 80  $\mu\text{m}$ , de préférence de 15 à 50  $\mu\text{m}$ , ledit composé de céramique comprenant au moins un élément choisi dans le groupe formé par le phosphate tricalcique ( $\beta\text{TCP}$ ) et les produits biphasés (BPC) qui comprennent de l'HAP et du  $\beta\text{TCP}$  en proportion variable, de préférence ledit élément étant du  $\beta\text{TCP}$ , et en ce que ledit fluide vecteur comprend au moins un composé à base d'acide hyaluronique et au moins un composé thixotrope

biodégradable ayant des propriétés pseudoplastiques, de préférence d'au moins un composé thixotrope biorésorbable ayant des propriétés pseudoplastiques, de façon encore plus préférée d'au moins un composé thixotrope ayant des propriétés pseudoplastiques à base de gomme de xanthane.

4. Implant injectable selon la revendication précédente tel que ledit composé de céramique comporte généralement une surface spécifique de  $0,5 \text{ m}^2/\text{g}$  à  $100 \text{ m}^2/\text{g}$ , de préférence de  $2 \text{ m}^2/\text{g}$  à  $27 \text{ m}^2/\text{g}$ .

5. Implant injectable selon l'une des revendications 3 ou 4 tel que les microparticules sont biorésorbables, une fois l'implantation effectuée dans le tissu fibreux, dans un délai de 2 à 36 mois, de préférence de 3 à 24 mois, et de façon encore plus préférée de 4 à 18 mois.

6. Implant injectable selon l'une des revendications 3 à 5 tel que les microparticules sont présentes dans le fluide vecteur dans une proportion poids/ volume strictement supérieure à 0% et inférieure à 15%, de préférence de 2 à 12%.

7. Implant injectable selon l'une des revendications 3 à 6 tel que le fluide vecteur de l'implant est un gel biocompatible de préférence biorésorbable.

8. Implant injectable selon l'une des revendications 3 à 7 tel que le composé à base d'acide hyaluronique comprend en majeure partie de l'acide hyaluronique.

9. Implant injectable selon la revendication précédente tel que ledit composé à base d'acide hyaluronique comprend de l'acide hyaluronique de masse

moléculaire supérieure à un million de daltons, de préférence de un million à cinq millions de daltons.

10. Procédé de préparation d'un implant injectable selon l'une des revendications 3 à 9, 5 comprenant les étapes suivantes :

- on prépare dans une étape préalable un composé de céramique biocompatible sous forme de microparticules défini selon la revendication 1,

- on prépare dans une autre étape, indépendamment 10 de l'étape préalable précédente, une solution d'un fluide vecteur comportant au moins un composé à base d'acide hyaluronique et au moins un composé thixotrope biodégradable ayant des propriétés pseudoplastiques,

- on introduit ensuite le composé de céramique de 15 l'étape préalable dans le fluide vecteur de l'autre étape, dans une étape finale, de manière à obtenir une suspension essentiellement homogène.

11. Implant injectable selon la revendication 2 ou selon l'une des revendications 3 à 9 se présentant 20 sous la forme d'une seringue pré-remplie prête à l'emploi, d'un flacon pré-rempli prêt à l'emploi, ou d'un lyophilisat à reconstituer.

12. Kit de mise en œuvre extemporanée d'un implant injectable selon la revendication 2 ou selon 25 l'une des revendications 3 à 9 comprenant dans une première partie le composé de céramique et dans une seconde partie le fluide vecteur.

13. Utilisation d'un implant injectable selon la revendication 2 ou selon l'une des revendications 3 à 9 30 pour le comblement de rides et/ou ridules et/ou dépressions cutanées et/ou cicatrices, comprenant l'injection sous-cutanée d'un tel implant.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
19 août 2004 (19.08.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 2004/069090 A3

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
A61L 27/12, 27/50, 27/58, 27/46, A61F 2/00

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2004/000180

(22) Date de dépôt international :  
27 janvier 2004 (27.01.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
03/00853 27 janvier 2003 (27.01.2003) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : ABR  
INVENT [FR/FR]; Route de Four-Pujaut, F-30131 Pujaut  
(FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : ASIUS,  
Jérôme [FR/FR]; Le Mas Neuf-Les Campagnes, Route de  
Saint Aunès, F-34130 Mauguio (FR). ASIUS, Bénédict  
[FR/FR]; Le Mas Neuf-Les Campagnes, Route de Saint  
Aunès, F-34130 Mauguio (FR).

(74) Mandataires : DORESSAMY, Clarisse etc.; Cabinet  
Plasseraud, 65/67 rue de la Victoire, F-75440 Paris Cedex  
09 (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de  
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,

AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,  
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,  
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,  
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,  
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,  
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de  
protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasién  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT,  
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,  
HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,  
SN, TD, TG).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US  
seulement

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale  
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des  
revendications, sera republiée si des modifications sont re-  
çues

(88) Date de publication du rapport de recherche  
internationale: 7 octobre 2004

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: CERAMIC-BASED INJECTABLE IMPLANTS WHICH ARE USED TO FILL SOFT TISSUES

(54) Titre : IMPLANTS INJECTABLES À BASE DE CERAMIQUE POUR LE COMPLEMENT DE TISSUS MOUS

(57) Abstract: The invention relates to implants which are based on a biodegradable thixotropic compound having pseudoplastic properties and which can be injected subcutaneously or intradermally into the fibrous tissue. The inventive implant comprises microparticles of at least one biocompatible ceramic compound which are suspended in a vector fluid containing at least one hyaluronic acid-based compound and at least one biodegradable thixotropic compound having pseudoplastic properties. The invention also relates to a kit for the extemporaneous use of such implants, the production of said implants and the use thereof in order to fill wrinkles and/or fine lines and/or cutaneous depressions and/or scars.

(57) Abrégé : L'invention a pour objet des implants qui sont un implant à base de composé thixotrope biodégradable ayant des propriétés pseudoplastiques et un implant injectable par voie sous-cutanée ou intradermique dans le tissu fibreux, comprenant des microparticules d'au moins un composé de céramique biocompatible en suspension dans au moins un fluide vecteur comportant au moins un composé à base d'acide hyaluronique et au moins un composé thixotrope biodégradable ayant des propriétés pseudo-plastiques. L'invention concerne aussi un kit de mise en oeuvre extemporanée de tels implants, la fabrication et l'utilisation de tels implants pour le comblement des rides et/ou ridules et/ou dépressions cutanées et/ou cicatrices.

WO 2004/069090 A3

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR2004/000180

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61L27/12 A61L27/50 A61L27/58 A61L27/46 A61L27/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61L A61F A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 997 574 A (HAYES THOMAS G ET AL) 7 December 1999 (1999-12-07) column 2, line 19 - line 33 column 5, line 23 - line 36 column 6, line 57 - column 7, line 5	1,2,11, 12
X	WO 94/21299 A (AAGERUP BENGT ; MEDINVENT SA (SE)) 29 September 1994 (1994-09-29) page 4, paragraph 2 - paragraph 3 claims 1-3	1,2,11, 12
A	EP 0 196 143 A (STICHTING BIOMATERIALS SCIENCE) 1 October 1986 (1986-10-01) claims 1-3 examples 1-3 page 1, line 19 - page 2, line 29 -/--	1-13

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 August 2004

Date of mailing of the international search report

23/08/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Heck, G

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/ER2004/000180

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 93/15721 A (HUBBARD WILLIAM G) 19 August 1993 (1993-08-19) claims; examples -----	1-13
A	WO 91/17777 A (UNIV FLORIDA) 28 November 1991 (1991-11-28) claims; examples -----	1-13
A	WO 99/02107 A (USBIOMATERIALS CORP ;UNIV FLORIDA (US)) 21 January 1999 (1999-01-21) claims; examples -----	1-13
A	WO 01/12247 A (BIOFORM INC) 22 February 2001 (2001-02-22) claims; examples -----	1-13
A	EP 1 080 698 A (BIOFORM INC) 7 March 2001 (2001-03-07) claims; examples 1-3 -----	1-13

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

FR 04/00180

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 13 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the composition.

2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/000180

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5997574	A	07-12-1999	US 5662708 A EP 0850029 A1 WO 9705832 A1	02-09-1997 01-07-1998 20-02-1997
WO 9421299	A	29-09-1994	CA 2158638 A1 DE 784487 T1 EP 0784487 A1 JP 2995090 B2 JP 8507713 T WO 9421299 A1 US 5633001 A	29-09-1994 04-11-1999 23-07-1997 27-12-1999 20-08-1996 29-09-1994 27-05-1997
EP 0196143	A	01-10-1986	NL 8500866 A EP 0196143 A2	16-10-1986 01-10-1986
WO 9315721	A	19-08-1993	AT 236586 T AT 236587 T AT 236672 T AT 200986 T AU 3612593 A CA 2129993 A1 DE 69330204 D1 DE 69330204 T2 DE 69332870 D1 DE 69332870 T2 DE 69332871 D1 DE 69332871 T2 DE 69332873 D1 DE 69332873 T2 DK 631499 T3 EP 1080698 A1 EP 1080699 A1 EP 1080737 A1 EP 0631499 A1 ES 2197045 T3 ES 2197046 T3 ES 2197047 T3 ES 2157922 T3 GR 3036310 T3 HK 1002386 A1 JP 6506862 T NO 942966 A NZ 249381 A PT 631499 T SG 47024 A1 US 2002151466 A1 WO 9315721 A1 US 6537574 B1 US 6558612 B1 US 6432437 B1 US 5922025 A ZA 9300506 A	15-04-2003 15-04-2003 15-04-2003 15-05-2001 03-09-1993 19-08-1993 13-06-2001 08-11-2001 15-05-2003 05-02-2004 15-05-2003 22-01-2004 15-05-2003 22-01-2004 16-07-2001 07-03-2001 07-03-2001 07-03-2001 04-01-1995 01-01-2004 01-01-2004 01-01-2004 01-09-2001 31-10-2001 19-07-2002 04-08-1994 10-08-1994 21-12-1995 31-10-2001 20-03-1998 17-10-2002 19-08-1993 25-03-2003 06-05-2003 13-08-2002 13-07-1999 11-05-1994
WO 9117777	A	28-11-1991	WO 9117777 A2	28-11-1991
WO 9902107	A	21-01-1999	AU 736846 B2 AU 8387498 A BR 9810693 A	02-08-2001 08-02-1999 15-08-2000



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/EP2004/000180

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9902107	A	CA 2295984 A1	21-01-1999
		EP 1009333 A1	21-06-2000
		JP 2001509419 T	24-07-2001
		WO 9902107 A1	21-01-1999
		US 6051247 A	18-04-2000
WO 0112247	A 22-02-2001	AU 6905100 A	13-03-2001
		BR 0013141 A	17-09-2002
		CA 2380932 A1	22-02-2001
		CN 1370084 T	18-09-2002
		EP 1204434 A1	15-05-2002
		JP 2003507351 T	25-02-2003
		TW 434006 B	16-05-2001
		WO 0112247 A1	22-02-2001
		US 2002151466 A1	17-10-2002
EP 1080698	A 07-03-2001	EP 1080698 A1	07-03-2001
		EP 1080699 A1	07-03-2001
		EP 1080737 A1	07-03-2001
		AT 236586 T	15-04-2003
		AT 236587 T	15-04-2003
		AT 236672 T	15-04-2003
		AT 200986 T	15-05-2001
		AU 3612593 A	03-09-1993
		CA 2129993 A1	19-08-1993
		DE 69330204 D1	13-06-2001
		DE 69330204 T2	08-11-2001
		DE 69332870 D1	15-05-2003
		DE 69332870 T2	05-02-2004
		DE 69332871 D1	15-05-2003
		DE 69332871 T2	22-01-2004
		DE 69332873 D1	15-05-2003
		DE 69332873 T2	22-01-2004
		DK 631499 T3	16-07-2001
		EP 0631499 A1	04-01-1995
		ES 2197045 T3	01-01-2004
		ES 2197046 T3	01-01-2004
		ES 2197047 T3	01-01-2004
		ES 2157922 T3	01-09-2001
		GR 3036310 T3	31-10-2001
		HK 1002386 A1	19-07-2002
		JP 6506862 T	04-08-1994
		NO 942966 A	10-08-1994
		NZ 249381 A	21-12-1995
		PT 631499 T	31-10-2001
		SG 47024 A1	20-03-1998
		US 2002151466 A1	17-10-2002
		WO 9315721 A1	19-08-1993
		US 6537574 B1	25-03-2003
		US 6558612 B1	06-05-2003
		US 6432437 B1	13-08-2002
		US 5922025 A	13-07-1999
		ZA 9300506 A	11-05-1994

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De  de Internationale No  
PCT/FR2004/000180

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 A61L27/12 A61L27/50 A61L27/58 A61L27/46 A61L27/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 7 A61L A61F A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)  
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 5 997 574 A (HAYES THOMAS G ET AL) 7 décembre 1999 (1999-12-07) colonne 2, ligne 19 - ligne 33 colonne 5, ligne 23 - ligne 36 colonne 6, ligne 57 - colonne 7, ligne 5	1,2,11, 12
X	WO 94/21299 A (AAGERUP BENGT ; MEDINVENT SA (SE)) 29 septembre 1994 (1994-09-29) page 4, alinéa 2 - alinéa 3 revendications 1-3	1,2,11, 12
A	EP 0 196 143 A (STICHTING BIOMATERIALS SCIENCE) 1 octobre 1986 (1986-10-01) revendications 1-3 exemples 1-3 page 1, ligne 19 - page 2, ligne 29 ----- -/-	1-13

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

9 août 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

23/08/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Heck, G

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De  de Internationale No  
PCT/FR2004/000180

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 93/15721 A (HUBBARD WILLIAM G) 19 août 1993 (1993-08-19) revendications; exemples -----	1-13
A	WO 91/17777 A (UNIV FLORIDA) 28 novembre 1991 (1991-11-28) revendications; exemples -----	1-13
A	WO 99/02107 A (USBIOMATERIALS CORP ; UNIV FLORIDA (US)) 21 janvier 1999 (1999-01-21) revendications; exemples -----	1-13
A	WO 01/12247 A (BIOFORM INC) 22 février 2001 (2001-02-22) revendications; exemples -----	1-13
A	EP 1 080 698 A (BIOFORM INC) 7 mars 2001 (2001-03-07) revendications; exemples 1-3 -----	1-13

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

demande internationale n°  
FR2004/000180

## Cadre II Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 2 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☒ Les revendications n°s —  
se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:  
Bien que la revendication 13 concerne une méthode de traitement du corps humain/animal, la recherche a été effectuée et basée sur les effets imputés à la composition.
2. ☐ Les revendications n°s  
se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
3. ☐ Les revendications n°s  
sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

## Cadre III Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 3 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtent ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°s
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°s

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De l'Organisation internationale No

PCT/FR2004/000180

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
US 5997574	A	07-12-1999	US	5662708 A	02-09-1997
			EP	0850029 A1	01-07-1998
			WO	9705832 A1	20-02-1997
WO 9421299	A	29-09-1994	CA	2158638 A1	29-09-1994
			DE	784487 T1	04-11-1999
			EP	0784487 A1	23-07-1997
			JP	2995090 B2	27-12-1999
			JP	8507713 T	20-08-1996
			WO	9421299 A1	29-09-1994
			US	5633001 A	27-05-1997
EP 0196143	A	01-10-1986	NL	8500866 A	16-10-1986
			EP	0196143 A2	01-10-1986
WO 9315721	A	19-08-1993	AT	236586 T	15-04-2003
			AT	236587 T	15-04-2003
			AT	236672 T	15-04-2003
			AT	200986 T	15-05-2001
			AU	3612593 A	03-09-1993
			CA	2129993 A1	19-08-1993
			DE	69330204 D1	13-06-2001
			DE	69330204 T2	08-11-2001
			DE	69332870 D1	15-05-2003
			DE	69332870 T2	05-02-2004
			DE	69332871 D1	15-05-2003
			DE	69332871 T2	22-01-2004
			DE	69332873 D1	15-05-2003
			DE	69332873 T2	22-01-2004
			DK	631499 T3	16-07-2001
			EP	1080698 A1	07-03-2001
			EP	1080699 A1	07-03-2001
			EP	1080737 A1	07-03-2001
			EP	0631499 A1	04-01-1995
			ES	2197045 T3	01-01-2004
			ES	2197046 T3	01-01-2004
			ES	2197047 T3	01-01-2004
			ES	2157922 T3	01-09-2001
			GR	3036310 T3	31-10-2001
			HK	1002386 A1	19-07-2002
			JP	6506862 T	04-08-1994
			NO	942966 A	10-08-1994
			NZ	249381 A	21-12-1995
			PT	631499 T	31-10-2001
			SG	47024 A1	20-03-1998
			US	2002151466 A1	17-10-2002
			WO	9315721 A1	19-08-1993
			US	6537574 B1	25-03-2003
			US	6558612 B1	06-05-2003
			US	6432437 B1	13-08-2002
			US	5922025 A	13-07-1999
			ZA	9300506 A	11-05-1994
WO 9117777	A	28-11-1991	WO	9117777 A2	28-11-1991
WO 9902107	A	21-01-1999	AU	736846 B2	02-08-2001
			AU	8387498 A	08-02-1999
			BR	9810693 A	15-08-2000

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De  de Internationale No

PCT/FR2004/000180

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9902107	A		CA 2295984 A1	21-01-1999
			EP 1009333 A1	21-06-2000
			JP 2001509419 T	24-07-2001
			WO 9902107 A1	21-01-1999
			US 6051247 A	18-04-2000
WO 0112247	A	22-02-2001	AU 6905100 A	13-03-2001
			BR 0013141 A	17-09-2002
			CA 2380932 A1	22-02-2001
			CN 1370084 T	18-09-2002
			EP 1204434 A1	15-05-2002
			JP 2003507351 T	25-02-2003
			TW 434006 B	16-05-2001
			WO 0112247 A1	22-02-2001
			US 2002151466 A1	17-10-2002
EP 1080698	A	07-03-2001	EP 1080698 A1	07-03-2001
			EP 1080699 A1	07-03-2001
			EP 1080737 A1	07-03-2001
			AT 236586 T	15-04-2003
			AT 236587 T	15-04-2003
			AT 236672 T	15-04-2003
			AT 200986 T	15-05-2001
			AU 3612593 A	03-09-1993
			CA 2129993 A1	19-08-1993
			DE 69330204 D1	13-06-2001
			DE 69330204 T2	08-11-2001
			DE 69332870 D1	15-05-2003
			DE 69332870 T2	05-02-2004
			DE 69332871 D1	15-05-2003
			DE 69332871 T2	22-01-2004
			DE 69332873 D1	15-05-2003
			DE 69332873 T2	22-01-2004
			DK 631499 T3	16-07-2001
			EP 0631499 A1	04-01-1995
			ES 2197045 T3	01-01-2004
			ES 2197046 T3	01-01-2004
			ES 2197047 T3	01-01-2004
			ES 2157922 T3	01-09-2001
			GR 3036310 T3	31-10-2001
			HK 1002386 A1	19-07-2002
			JP 6506862 T	04-08-1994
			NO 942966 A	10-08-1994
			NZ 249381 A	21-12-1995
			PT 631499 T	31-10-2001
			SG 47024 A1	20-03-1998
			US 2002151466 A1	17-10-2002
			WO 9315721 A1	19-08-1993
			US 6537574 B1	25-03-2003
			US 6558612 B1	06-05-2003
			US 6432437 B1	13-08-2002
			US 5922025 A	13-07-1999
			ZA 9300506 A	11-05-1994